

3/7/12
DIALOG(R)File 350:Derwent WPIX
(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011654920

WPI Acc No: 1998-071828/ 199807

Adhesive compsn., having reduced skin stimulation and high percutaneous effects - contains polyoxyalkylene glycol in a copolymer composed of a (meth)acrylic acid alkyl ester having a alkyl gp. with N-vinylpyrrolidone, used for adhesive plaster

Patent Assignee: SEKISUI CHEM IND CO LTD (SEKI)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

JP 9309824	A	19971202	JP 96124930	A	19960520	199807 B
------------	---	----------	-------------	---	----------	----------

Priority Applications (No Type Date): JP 96124930 A 19960520

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	--------	----------	--------------

JP 9309824	A	7	A61K-009/70	
------------	---	---	-------------	--

Abstract (Basic): JP 9309824 A

An adhesive compsn. contains 5-30 wt.% of a polyoxyalkylene glycol in 5-40 wt.% of a copolymer composed of a (meth)acrylic acid alkyl ester having a 1-12C alkyl gp. with N-vinylpyrrolidone, and the polyoxyalkylene glycol has an water absorption of at least 50%, w.r.t. of its wt., at 37 deg. C and 97 RH% for 24 hr. Pref. the compsn. contains a drug. Also claimed is a low-stimulation device applying the compsn. to the surface of the skin. Pref. the device is for percutaneous administration of drugs. Also claimed is an adhesive plaster consisting of an adhesive layer composed of the compsn. and the support.

ADVANTAGE - The compsn. and plaster have reduced skin stimulation, good adhesion and good percutaneous absorbability of drugs.

Dwg.0/0

Derwent Class: A14; A25; A96; D22; G03

International Patent Class (Main): A61K-009/70

International Patent Class (Additional): A61K-047/10

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-309824

(43) 公開日 平成9年(1997)12月2日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 3		A 6 1 K 9/70	3 0 3
	3 6 3			3 6 3
47/10			47/10	N

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平8-124930	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	平成8年(1996)5月20日	(72) 発明者	宇田川 弘子 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		(72) 発明者	米戸 邦夫 兵庫県尼崎市潮江5-8-6 積水化学工業株式会社内
		(72) 発明者	西田 尚子 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 粘着剤組成物及びそれを用いた貼付剤

(57) 【要約】

【課題】皮膚刺激性が少なく、かつ経皮吸収効果が高い粘着剤組成物及びそれを用いた貼付剤を提供する。

【解決手段】アルキル基の炭素数が1~12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとN-ビニルピロリドン5~40重量%からなる共重合体に、ポリオキシアルキレングリコール5~30重量%、(薬物)が含有される粘着剤組成物であって、上記ポリオキシアルキレングリコールが37℃/相対湿度97%での24時間の吸水量が自重の50%以上である粘着剤組成物。該粘着剤組成物からなる粘着剤層及び支持体からなることを特徴とする貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】アルキル基の炭素数が1～12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとN-ビニルピロリドン5～40重量%からなる共重合体に、ポリオキシアルキレングリコールが5～30重量%含有される粘着剤組成物であって、上記ポリオキシアルキレングリコールが37℃/相対湿度97%での24時間の吸水量が自重の50%以上であることを特徴とする粘着剤組成物。

【請求項2】さらに薬物を含有することを特徴とする請求項1記載の粘着剤組成物。

【請求項3】請求項1又は2に記載の粘着剤組成物を皮膚表面に適用する低刺激性のデバイス。

【請求項4】請求項2に記載の粘着剤組成物を皮膚表面に適用し、薬物を経皮的に投与する目的で用いられるデバイス。

【請求項5】請求項1又は2に記載の粘着剤組成物からなる粘着剤層及び支持体からなることを特徴とする貼付剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明が属する技術分野】本発明は、粘着剤組成物及びそれを用いた貼付剤、特に医療用に適した低刺激性の貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物を皮膚から体内に吸収させる方法は、血中濃度の急激な立ち上がりを抑える、肝臓での代謝を回避できる、副作用が著しい場合に途中で投与を中止できる等の面で有用である。特に貼付剤は、軟膏に比べて持続性に優れるため、様々な薬物についての貼付剤化が試みられている。しかし、貼付剤を使用する場合には皮膚刺激性を抑えることが重要な課題である。皮膚刺激には感作性のもの以外に、接触による一次刺激性のものが、感作を起こさない材料を用いても貼付剤を剥がしたあとに皮膚の赤みが残ったり、色素沈着が生じることがある。

【0003】従来、様々な方法で皮膚刺激の低減化が検討されてきた。例えば特開平6-256183号公報には、ポリオキシアルキレングリコール又はそのブロック共重合体を粘着剤中に混合溶解し、透湿性のある不織布等の支持体に塗布することで製剤全体の透質性を向上させ、刺激を低減化することが開示されている。しかし、添加物が吸水性を持つだけでは膏体に配合された状態ではその性能を十分に発揮することができず、皮膚からの水分排泄速度は状況により高まるのに対し、多量に発汗したときなどに速やかに対応するだけの透湿性を持たせることは困難であり、またその効果は小さい。また特開平6-16541号公報には、吸水率1%以上の親水性高分子を支持体もしくは粘着剤層表面、粘着剤層中、粘着剤層と支持体との界面のいずれかに形成して吸水による貼付剤全体の剛軟度の変化を特定することで刺激を低

減化する方法が開示されている。しかし、これも皮膚表面での水分増加に速やかに対応できるものではなく、その効果は十分ではない。

【0004】特開平7-206710号公報では、粘着剤中の吸湿性物質が剥離時に皮膚表面に残留する組成とすることで剥離力を低減する方法を開示している。しかし、剥離時のダメージは低減できるが、貼付している間の皮膚表面には吸湿性物質が保持する水のためにムレが生じるため皮膚のストレスは改善されず、刺激低減化の効果は十分ではない。さらに特開平7-238016号公報には、パップ剤のような含水系ゲル状膏体を用い、剥離力を和らげると共に吸水性を持たせてムレを防ぐことが開示されている。しかし水で分解しやすい薬物には適用できないこと、疎水性の高い薬物では投与量を確保するためにある程度の面積が必要となる等の問題があり、また支持体に不織布が用いられるため透湿度が必要以上に高くなり、膏体中の水分が蒸発し、剥離時の粘着力が強くなってしまったり、膏体中の成分濃度が高くなるため使用できる薬物が限定され、また刺激の低減化も十分ではない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記問題点を解決するものであって、その目的は、皮膚刺激性が少なく、かつ経皮吸収効果が高い粘着剤組成物及びそれを用いた貼付剤を提供する点である。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明の粘着剤組成物は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルとN-ビニルピロリドンからなる共重合体に、ポリオキシアルキレングリコールが含有される。

【0007】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素数が大きくなると疎水性が高くなりすぎてポリオキシアルキレングリコールとの相容性が低下し、効果が十分でなくなるので、アルキル基の炭素数が1～12、好ましくは2～8のものが用いられる。上記アルキル基の炭素数が1～12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸ヘプチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸ドデシル等が挙げられ、これらのうちの1種以上が用いられる。

【0008】上記N-ビニルピロリドンは、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合体させることにより、粘着剤中のポリオキシアルキレングリコールを安定に存在させることができ、その量は、共重合体を構成する単量体のうち5～40重量%であり、好ましくは10～30重量%である。

【0009】さらに、上記共重合体には、薬物の放出性や低刺激性に影響を与えない程度に、粘着剤の内部凝集力を向上させ糊残りのない良好な貼付性を得る目的で、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合可能な多官能性単量体を用いることができる。

【0010】上記多官能性単量体としては、例えば(メタ)アクリル酸；ヘキサメチレングリコール等のポリメチレングリコール類；ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコール類；その他グリセリン、ペンタエリスリトール等と反応させて得られるジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどが挙げられる。上記多官能性単量体の量は、多くなると粘着剤がゲル化を起しやすく、少なくなると効果が得られないので、共重合体を構成する単量体のうち0.005～0.5重量%が好ましい。

【0011】上記共重合体は、通常の公知の方法で重合され、例えば、重合開始剤の存在下で、上記単量体を配合して、溶液重合を行うことによって調製される。ただし重合条件は主として単量体の種類により、適宜選択される。

【0012】上記ポリオキシアルキレングリコールは、少なくなると刺激低減化効果が十分でなくなり、多くなると貼付性が低下するので、粘着剤組成物中に5～30重量%含有され、好ましくは7～25重量%である。また、上記ポリオキシアルキレングリコールは、吸水量が小さくなると刺激低減化効果が十分でなく、吸水量が大きくなると親水性が高くなり、粘着剤への溶解性が低下して、貼付中に粘着剤層から皮膚へ放出されやすくなり、効果が低下するので、37℃/相対湿度97%での24時間の吸水量が自重の50%以上であり、好ましくは50～100%である。

【0013】上記吸水量とは、37℃/相対湿度97%に調整された雰囲気下に24時間放置した時の重量率をいい、初期の重量(自重)に対する増加量の割合である。上記吸水量は、予め重量を測定したガラス等の非吸水性容器に試料をはかり取り、37℃/相対湿度97%に調整された雰囲気下に24時間放置した後、吸水後の重量を測定し、下記式により算出する。

吸水量(%) = (吸水後の重量 - 初期の重量) ÷ (初期の重量) × 100

【0014】上記ポリオキシアルキレングリコールとしては、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコールブロック共重合体等が挙げられる。

【0015】本発明の粘着剤組成物には、さらに必要に応じて薬物が添加される。上記薬物としては、経皮的に生体膜を透過して薬効を発揮するものであれば特に限定されず、例えば、ニフェジピン、クロニジン等の降圧剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等の血管拡張剤、エストラジオール、プロゲステロン等のステロイド

ホルモン剤、リドカイン等の麻酔剤、インドメタシン、ケトプロフェン等の消炎鎮痛剤、プレドニゾロン、デキサメタゾン等のステロイド系抗炎症剤、ジフェンヒドรามין、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤などが挙げられる。本発明の粘着剤組成物は、親水性の低い薬物や含水系では分解されやすい薬物を用いる場合に有用である。すなわちバップ剤などの含水系貼付剤では経皮投与できない薬物を、かぶれることなく持続的に経皮投与できる。

【0016】本発明の粘着剤組成物には、さらに必要に応じて適量の可塑化剤、吸収促進剤、安定化剤、充填剤等が添加されてもよい。上記可塑化剤は、貼付性の調整をするもので、同時に薬物の粘着剤層中の拡散速度を高め、皮膚への薬物吸収量を向上させる効果もある。上記可塑化剤としては、例えば、流動パラフィン等の炭化水素、オクチルドデカノール、オレイルアルコール等の高級アルコール、ソルビトール等の多価アルコール、ミリスチン酸イソプロピル、モノラウリン酸グリセリン、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸と1価又は多価アルコールとのエステル、ラノリン、オリーブ油等の天然物由来の油脂などが挙げられる。上記可塑化剤の量は、粘着剤との組み合わせにより異なるが、少なくなると効果が十分でなくなり、多くなると貼付性が低下するので、5～20重量%が好ましい。

【0017】上記吸収促進剤は、皮膚に作用して薬物の皮膚透過性を高めるものであり、皮膚の構造をルーズにするもの、皮膚の水和を高めるもの、薬物を良好に溶解して皮膚内に運ぶキャリアとなるもの等があり、例えば、ポリソルベート、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等が挙げられる。これらは貼付性、刺激低減化効果を低下させない程度に添加される。上記安定化剤は、薬物や他の成分の酸化・分解等を抑えて経時変化を防ぐ目的で用いられ、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸等の酸化防止剤やシクロデキストリン、エチレンジアミン四酢酸等が挙げられる。上記充填剤は、粘着剤層やリザーバー層の貼付性の調節、薬剤の均一分散・保持の目的で用いられ、例えば、炭酸カルシウム、酸化チタン、乳糖、結晶セルロース、無水珪酸等が挙げられる。

【0018】本発明の粘着剤組成物は、低刺激性のデバイスとして皮膚表面に適用される。また、本発明の粘着剤組成物は、薬物を経皮的に投与する目的で用いられるデバイスとして皮膚表面に適用される。上記デバイスの適用形態としては、粘着剤組成物を直接皮膚に適用し、その上を布等で覆う、粘着剤組成物を布等に展延したものを皮膚に適用する、貼付剤の形態とする等が挙げられ、保存や使用の簡便性等の点から貼付剤の形態とするのが好ましい。

【0019】本発明の貼付剤は、上記粘着剤組成物から

なる粘着剤層及び支持体からなる。上記支持体としては、柔軟性を有し、貼付剤に自己支持性を付与し、かつ粘着剤層中の薬物や添加物の揮散や移行を防止するものであれば特に限定されず、その素材としては例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート（PET）、可塑性酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体（EVA）、エチレン-メチル（メタ）アクリレート共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム等が挙げられ、これらの単体フィルム、多孔質フィルム、不織布及びこれらのラミネートフィルムやアルミ蒸着フィルムとして用いてもよい。支持体の厚みは、通常500 μ m以下であり、2～150 μ mが好ましい。

【0020】本発明の貼付剤は、使用時までその粘着剤層を保護するため、通常剥離紙を有している。上記剥離紙としては、一般にポリエチレンテレフタレートフィルム、ポリエチレンコート上質紙、ポリプロピレンフィルム等にシリコン処理したものが用いられる。剥離紙の厚みは、1000 μ m以下、好ましくは30～200 μ mである。

【0021】上記貼付剤において、粘着剤層に薬物が含有される場合の形態は特に限定されない。例えば、粘着剤層に溶解されていてもよいし、一部分散した状態とされてもよい。また、マイクロカプセル等によって埋め込まれていてもよいし、粘着剤層とは別に薬物のリザーバー層が設けられていてもよい。

【0022】本発明の貼付剤は、粘着テープ製造の常法に従い調製することができ、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等を用いることができ、なかでも溶剤塗工法が好ましい。溶剤塗工法により貼付剤を調製するには、例えば、粘着剤溶液に必要に応じて薬物、吸収促進剤、可塑剤等の添加物を溶解又は分散させ、得られる溶液を支持体の片面に塗布・乾燥し、所定の厚みの粘着剤層を形成する。上記溶液を剥離紙上に塗布・乾燥した後、得られる粘着剤層に支持体を密着させてもよい。粘着剤層の厚みは、使用目的により異なるが、小さくなると必要量の薬物を含有することができなくなり、大きくなると支持体付近の薬物が粘着剤層中に十分に拡散せず薬物放出率が低下するので、通常10～200 μ mである。

【0023】本発明の貼付剤は、低刺激性であるので、絆創膏、ドレッシングテープ等の貼付剤や、薬物を含有させて経皮吸収貼付剤として用いられる。

【0024】

【実施例】本発明をさらに詳しく説明するため、以下に実施例をあげる。

〔粘着剤溶液Aの作成〕アクリル酸2-エチルヘキシル5200g、N-ビニル2-ピロリドン3500g（2

4.5重量%）、及びヘキサンジオールジメタクリレート1.5gを40リットル重合機に仕込み、酢酸エチル8700gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下で温度80℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル2.3gを少量ずつ逐次添加し重合を行った。さらにアクリル酸2-エチルヘキシル5560g、過酸化ラウロイル2.3g及び酢酸エチル2000gを添加してさらに重合を行った。重合終了後、最終固形分が35重量%となるように酢酸エチルを添加して粘着剤溶液Aを得た。この粘着剤の20%溶液粘度は2100cps（B型粘度計；ローターNo. 3、30rpm）であった。

【0025】〔粘着剤溶液Bの作成〕アクリル酸n-オクチル4800g、アクリル酸エチル6000g、N-ビニル2-ピロリドン1200g（10重量%）、及びヘキサンジオールジメタクリレート3gを40リットル重合機に仕込み、酢酸エチル17630gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下で温度80℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル16gを少量ずつ逐次添加し重合を行った。重合終了後、最終固形分が30重量%となるように酢酸エチルを添加して粘着剤溶液Bを得た。この粘着剤の20%溶液粘度は2500cps（B型粘度計；ローターNo. 3、30rpm）であった。

【0026】〔粘着剤溶液Cの作成〕アクリル酸ドデシル2286g、メタクリル酸2-エチルヘキシル14256g、アクリル酸2-エチルヘキシル1656g、及びヘキサンジオールジメタクリレート2.3gを40リットル重合機に仕込み、酢酸エチル8500gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下で温度80℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル16gを少量ずつ逐次添加し重合を行った。重合終了後、最終固形分が40重量%となるように酢酸エチルを添加して粘着剤溶液Cを得た。この粘着剤の20%溶液粘度は3200cps（B型粘度計；ローターNo. 3、30rpm）であった。

【0027】〔粘着剤Dの作成〕スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（シェル化学社製、カリフレックスTR1107）16重量部、ポリブテン（日本石油社製、平均分子量1350）5重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂（荒川化学社製、アルコンP90）36.5重量部、流動パラフィン42.5重量部及びブチルヒドロキシトルエン0.6重量部を混合槽内で窒素雰囲気下で加熱し、溶融混合して粘着剤Dを得た。

【0028】（実施例1～7及び比較例1～15、17～20）表1及び表2に示す組成（数値は固形分としての重量%を示す）で、粘着剤溶液、薬物、ポリオキシアルキレングリコール、及び他の添加物を配合容器に入れ、さらに最終固形分が30重量%となるように酢酸エチルを添加し、全体が均一となるようにディゾルバーで混合し、塗液を得た。

【0029】この塗液を、厚み38 μ mのポリエチレン

テレフタレートフィルムをシリコン処理した剥離紙上に、乾燥後の厚みが80 μ mとなるように塗工し、60℃で30分間ギアオープン中で乾燥させ、粘着剤層を形成した。この粘着剤層に、ポリエステル12 μ m/エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂20 μ mのラミネートフィルムを貼り合わせて貼付剤を得た。

【0030】(比較例16)表2に示す組成で、粘着剤、薬物、ポリオキシアルキレングリコールを混合槽に入れ、窒素雰囲気下120℃で加熱し、熔融混合して塗工液を得た。これをホットメルトコーターを用いて、厚み38 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理した剥離紙上に、厚みが80 μ mとなるように展延し、粘着剤層を形成した。この粘着剤層に、ポリエステル不織布(目付100g、厚み1mm)を貼り合わせて貼付剤を得た。

【0031】なお、上記実施例及び比較例に用いた材料は以下のとおりである。()内は表中での記載を示す。

薬物: ニトログリセリン(GTN)、硝酸イソソルビド(IS)、インドメタシン(IM)、エストラジオール(ED)

ポリオキシアルキレングリコール:

〔ポリエチレングリコール〕

マクロゴール 400 (PEG 400) 日本油脂社製、平均

分子量 400

マクロゴール1000 (PEG1000) 日本油脂社製、平均分子量1000

マクロゴール4000 (PEG4000) 日本油脂社製、平均分子量4000

〔ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコールブロック共重合体〕

プルロニックF68 (PN-F68) 旭電化工業社製、平均分子量8800

プルロニックL44 (PN-L44) 旭電化工業社製、平均分子量2000

〔プロピレングリコール〕(PG) 東京化成社製、分子量76

その他添加物:

〔ポリアクリル酸〕サンフレッシュST-100SP (PA) 三洋化成社製

〔架橋型ポリビニルピロリドン〕ポリプラスドンINF-10 CLPVP (PVP)

〔軽質無水珪酸〕アエロジル200 (ARS) 日本アエロジル社製

〔ミリスチン酸イソプロピル〕IPM-R (IPM) 日本油脂社製

【0032】

【表1】

		粘着剤		薬物		添加物	
		種類	含有量	種類	含有量	種類	含有量
実 施 例	1	A	70	GTN	15	PEG 400	15
	2	A	75	IS	10	PEG 400	15
	3	A	85	IM	5	PEG 400	10
	4	A	77	GTN	15	PEG 1000	8
	5	A	82	ED	10	PEG 1000	8
	6	B	75	GTN	15	PEG 400	10
	7	B	80	IS	10	PEG 400	10

(単位: 重量%)

【0033】

【表2】

		粘着剤		薬物		添加物	
		種類	含有量	種類	含有量	種類	含有量
比較例	1	C	70	GTN	15	PEG 400	15
	2	C	75	IS	10	PEG 400	15
	3	A	75	GTN	15	PG	10
	4	A	80	IS	10	PG	10
	5	A	70	GTN	15	PA	15
	6	A	75	IS	10	PA	15
	7	A	75	ED	10	PA	15
	8	A	70	GTN	15	PVP	15
	9	A	70	IS	15	PVP	15
	10	A	77	GTN	15	PEG 4000	8
	11	A	87	IM	5	PEG 4000	8
	12	B	77	GTN	15	PN-L44	8
	13	B	77	IS	15	PN-L44	8
	14	A	75	GTN	15	PN-F68	10
	15	A	80	IS	10	PN-F68	10
	16	D	87	IM	3	PN-F68	10
	17	C	65	GTN	15	ARS IPM	10 10
	18	A	85	GTN	15	—	—
	19	A	95	IM	5	—	—
	20	B	90	IS	10	—	—

(単位：重量%)

【0034】上記実施例及び比較例で得られた貼付剤について、下記試験を行った。

〔吸水性評価〕上記実施例及び比較例で用いたポリオキシアルキレングリコール等の添加物について吸水性を評価した。上記ポリオキシアルキレングリコール及びその他添加物のそれぞれについて、予め重量を測定した広口ガラス容器に約1g入れ、総重量を測定した。これらを37℃、相対湿度97%に調整した恒温恒湿槽内に24時間放置した。24時間後に取り出し、総重量を測定して初期の総重量との差より増加量を算出した。初期の重量(初期の総重量-容器重量)に対する増加量の割合(%)を吸水量とした。結果を表3に示す。

【0035】〔皮膚刺激性試験〕上記実施例及び比較例で得られた貼付剤を3.14cm²に打ち抜き、試験片とした。モルモット(ハートレー系、雄、5週齢)の腹部を剃毛し、上記試験片を貼付し、その上からガーゼで覆って絆創膏で固定した。48時間後、各試験片を剥離し、その30分後の貼付部皮膚の紅斑状態を目視で観察

し、ドレイズ法に従い、下記の基準で評価した。試験は各試験片につき6匹で行い、評点の平均値を各貼付剤の皮膚刺激指数とした。結果を表3に示す。なお、本試験において全試験片ではがれはなく、浮腫および痂皮の形成は認められなかった。

【0036】

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(やっと認められる程度)	1
明らかな紅斑	2
中程度ないし強い紅斑	3
深赤色の強い紅斑と軽い痂皮形成	4

【0037】〔薬物皮膚移行量試験〕実施例1、3～4、7及び比較例18～20について、上記皮膚刺激性試験を行ったあとの試験片に残存する薬物を、メタノールで抽出し高速液体クロマトグラフで定量し、皮膚への薬物移行量を求めた。結果を表3に示す。

【0038】

【表3】

		吸水量 (%)	皮膚刺 激指数	薬物移行量 (μ g)			吸水量 (%)	皮膚刺 激指数	薬物移行量 (μ g)
実 施 例	1	66.8	1.17	1483	比 較 例	8	38.4	2.00	—
	2	66.8	1.33	—		9	38.4	1.87	—
	3	66.8	1.33	153		10	46.8	1.87	—
	4	60.7	1.17	1214		11	46.8	2.17	—
	5	60.7	1.33	—		12	27.1	2.17	—
	6	66.8	1.00	—		13	27.1	2.33	—
	7	66.8	1.17	837		14	37.8	2.17	—
比 較 例	1	66.8	2.33	—	例	15	37.8	2.33	—
	2	66.8	2.50	—		16	37.8	2.50	—
	3	116.7	2.67	—		17	15.1 0.0	2.33	—
	4	116.7	2.50	—		18	—	2.87	1052
	5	65.9	2.33	—		19	—	2.50	126
	6	65.9	2.17	—		20	—	2.67	673
	7	65.9	2.17	—					

(*)比較例17の吸水量は上段がARS、下段がIPMの値

【0039】

【発明の効果】本発明の粘着剤組成物及びそれを用いた貼付剤は、皮膚刺激性が低く、貼付中剥がれたりするこ

とのない貼付性を有し、しかも薬物の経皮吸収性に優れる。従って、低刺激性の貼付剤を提供し、特に医療用貼付剤として有用である。